

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung DE 103 44 882.9 über die Einreichung einer Patentanmeldung



Aktenzeichen: 103 44 882.9

Anmeldetag: 26. September 2003

Anmelder/Inhaber: Dr. Wolfgang Richter, 81243 München/DE
Erstanmelder:
Morphochem AG Aktiengesellschaft für kombinatorische Chemie, 81379 München/DE

Bezeichnung: Neue Makrocyclen zur Behandlung von Krebskrankungen

IPC: C 07 D 417/06, C 07 D 413/06, A 61 K 31/395

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der Teile der am 26. September 2003 eingereichten Unterlagen dieser Patentanmeldung unabhängig von gegebenenfalls durch das Kopierverfahren bedingten Farbabweichungen.

München, den 24. März 2009
Deutsches Patent- und Markenamt
Die Präsidentin
Im Auftrag

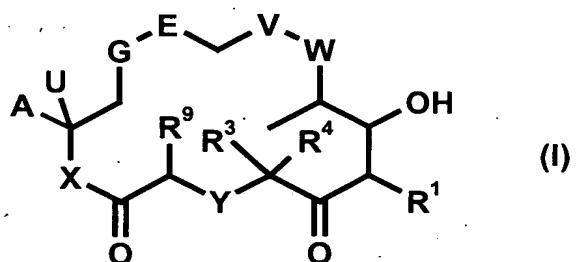
A handwritten signature in black ink, which appears to read "Stichlmair".

Neue Makrocyclen zur Behandlung von Krebserkrankungen

Epothilone (DE 4138042) sind Naturstoffe mit außerordentlicher biologischer Wirkung, z.B. als
 5 Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide. Insbesondere verfügen sie über Paclitaxel-ähnliche Eigenschaften und übertreffen Paclitaxel (Taxol®) in einigen Tests noch an Aktivität. Einige Derivate befinden sich derzeit in klinischen
 10 Studien zur Behandlung von Krebsleiden (Nicolaou et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2014-2045; Flörsheimer et al. Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 951-968).

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue
 15 epothilonartige Derivate bereitzustellen, die ein besseres Profil bezüglich ihres präklinischen und klinischen Entwicklungspotentials aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der
 20 allgemeinen Formel (I):



worin

25 A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

U ein Wasserstoffatom, ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

5 G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Phenylrings ist;

10 V-W eine Gruppe der Formel CH-CH oder C=C (cis oder trans) ist,

R¹ eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine C₃-C₄-Cycloalkylgruppe ist,

15 X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR² ist, wobei R² ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

20 Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR¹⁰ ist, wobei R¹⁰ ein Wasserstoffatom, ein Sauerstoffatom (N-Oxid), eine OH, NH₂, Alkyl- oder eine Heteroalkylgruppe (wie z. B. eine Alkyloxy-, Alkylamino- oder Dialkylamino-gruppe) ist.

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

R⁹ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

5

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

- 10 Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-,
15 Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octylgruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder
20 verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

25

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Aus-

druck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxy-alkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkyl-amid, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy carbonyloxy.

Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, Tetrahydrofuran-, Tetrahydrothio-phen-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazingruppe stehen.

Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitonen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl-gruppen enthalten.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder

4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Arylgruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Thiophen- und Isochinolinyl-Gruppe.

10

Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten, z.B. die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

20

Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl sowie "gegebenenfalls substituiert" beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂ oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

30

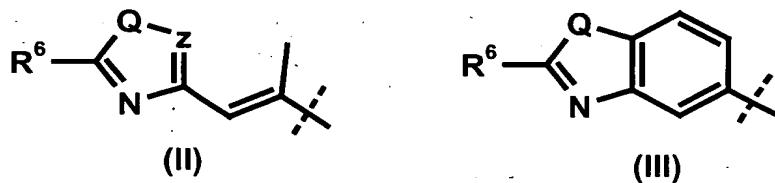
Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl

alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen
5 Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A eine Gruppe der Formel $-C(CH_3)=CHR^5$ oder $-CH=CHR^5$ ist, wobei R^5 ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

10

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



15

wobei Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR^7 ist, wobei R^7 ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_4 -Alkylgruppe oder eine C_1-C_4 -Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und R^6

20

eine Gruppe der Formel OR^8 oder NHR^8 , eine Alkyl-, Alkenyl, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe (bevorzugt eine Gruppe der Formel CH_2OR^8 oder CH_2NHR^8) ist, wobei R^8 ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_4 -Alkylgruppe oder eine C_1-C_4 -Heteroalkylgruppe (bevorzugt ein Wasserstoffatom) ist.

25

Besonders bevorzugt ist z eine CH-Gruppe.

Wiederum bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.

30

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei R⁶ eine Gruppe der Formel CH₃, CH₂OH oder CH₂NH₂ ist.

Weiter bevorzugt ist U ein Wasserstoffatom, eine CF₃ oder 5 eine Methylgruppe (besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom).

Weiter bevorzugt ist R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe (besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom).

10

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei X ein Sauerstoffatom ist.

15

Ausserdem ist R¹ bevorzugt eine Methyl-, Ethyl- oder eine Propylgruppe; besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

Wiederum bevorzugt sind R³ und R⁴ Methylgruppen.

20

Weiter bevorzugt ist R⁹ die Seitenkette einer natürlichen Aminosäure; insbesondere ein Wasserstoffatom.

Des weiteren bevorzugt ist Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NH, NOH oder NO.

25

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze (oder Mischsalze) von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert

sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) 5 asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der vorliegenden 10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine 15 Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Die Pro-Drugs (siehe z. B. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die 20 ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- 25 oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Ausser den bereits beschriebenen Krebserkrankungen sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bei der 30 Behandlung von weiteren Erkrankungen wie Autoimmunkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Tumorerkrankungen und sonstigen Erkrankungen, die auf eine Störung des Zellwachstums zurückzuführen sind von grossem Interesse.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittel-

trägerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wässrige Salzlösung, wässrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe 5 wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

15

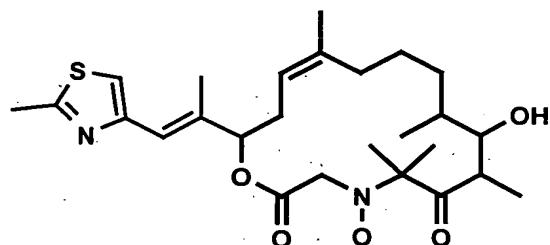
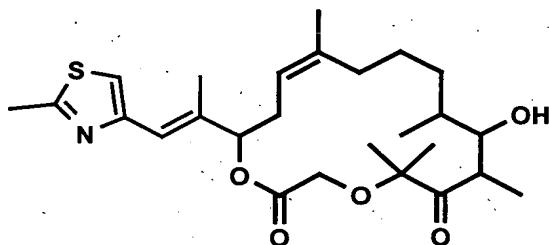
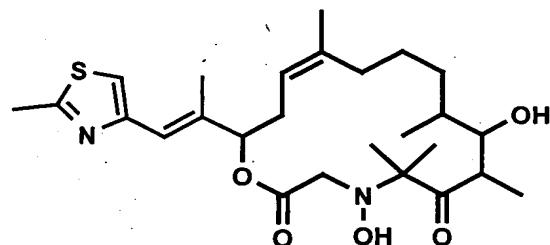
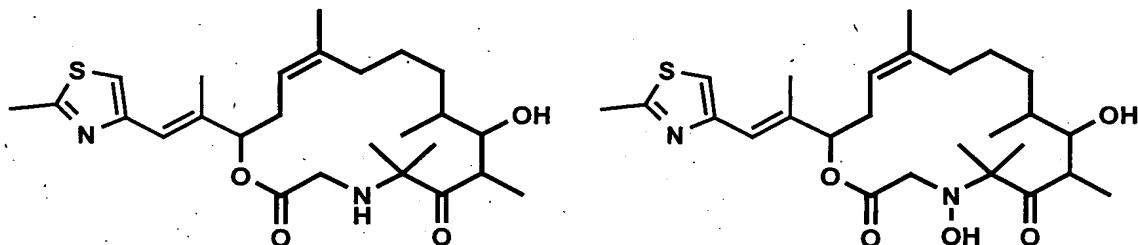
Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

20

Zur Behandlung von Krebserkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 1 µg bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, 25 wobei eine bevorzugte Dosis 10 µg bis 25 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

30

11

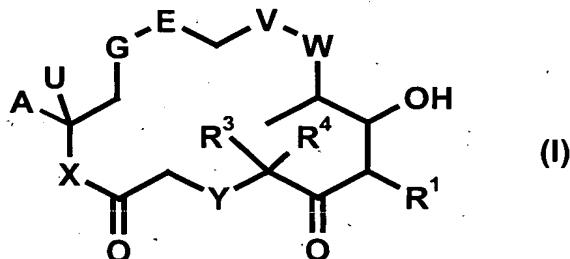
Beispiele

5

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



worin

10 A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein
Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein
Heteroarylalkylrest ist,

15 U ein Wasserstoffatom, ein Heteroalkyl-, ein Hetero-
cycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Hetero-
aryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



20 oder Teil eines gegebenenfalls substituierten
Phenylrings ist,

V-W eine Gruppe der Formel CH-CH oder C=C (cis oder
trans) ist,

25 R¹ eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine C₃-C₄-Cycloalkylgruppe
ist,

X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR² ist, wobei R² ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR¹⁰ ist, wobei R¹⁰ ein Wasserstoffatom, ein Sauerstoffatom, eine OH, NH₂, Alkyl- oder eine Heteroalkylgruppe (wie z. B. eine Alkyloxy-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe) ist.

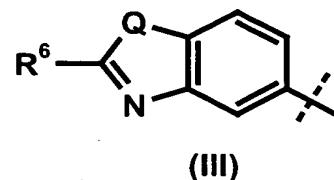
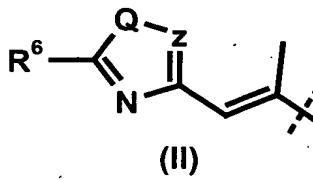
R³ und R⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

R⁹ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A eine Gruppe der Formel -C(CH₃)=CHR⁵ oder -CH=CHR⁵ ist, wobei R⁵ ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



5

worin

Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR⁷ ist, wobei R⁷ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine C₁-C₄-Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und R⁶ eine Gruppe der Formel OR⁸ oder NHR⁸, eine Alkyl-, Alkenyl, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist, wobei R⁸ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine C₁-C₄-Heteroalkylgruppe ist.

10

15

4. Verbindungen nach Anspruch 3, wobei z eine CH-Gruppe ist.

20

5. Verbindungen nach Anspruch 3 oder 4, wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3 bis 5, wobei R⁶ eine Gruppe der Formel CH₃, CH₂OH oder CH₂NH₂ ist.

25

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X ein Sauerstoffatom ist.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei R¹ eine Methylgruppe ist.

30

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R³ und R⁴ Methylgruppen sind.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei 5 U ein Wasserstoffatom ist.
11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei R⁹ ein Wasserstoffatom ist.
- 10 12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NH, NOH oder NO ist.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung 15 nach einem der Ansprüche 1 bis 12 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.
14. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 20 1 bis 13 zur Behandlung von Krebserkrankungen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Makrocyclen der
5 allgemeinen Formel (I) sowie deren Verwendung zur
Behandlung von Krebserkrankungen.

